

INSTITUTO DE BIOLOGÍA Y MEDICINA EXPERIMENTAL
(Buenos Aires)

INFLUENCIA DEL SISTEMA NERVIOSO
SOBRE LA FUNCIÓN HIPOFISARIA

por el doctor

B. A. HOUSSAY

|||

Apartado de ACTAS DEL PRIMER CONGRESO SUDAMERICANO DE NEUROCIRUGÍA
Volumen I - Páginas 515 a 537 - Año 1946

IMPRESA "ROSGAL", DE HILARIO ROSILLO — CALLE EJIDO, 1624 — MONTEVIDEO, URUGUAY



INFLUENCIA DEL SISTEMA NERVIOSO SOBRE LA FUNCIÓN HIPOFISARIA

por el doctor

B. A. HOUSSAY

RELACIONES ANATÓMICAS

La hipófisis y el hipotálamo tienen conexiones anatómicas y relaciones funcionales. El significado de las mismas ha sido estudiado por métodos morfológicos, funcionales y anatomoclínicos.

Relaciones vasculares.—Según POPA y FIELDING (1930 a 1938) las venas que reciben la sangre de la hipófisis ascienden por el tallo pituitario y forman una red capilar dentro del hipotálamo. Este sistema de vasos portales hipofisarios llevaría secreciones de la hipófisis directamente a los núcleos del hipotálamo. Esta interpretación anatómica ha sido modificada ampliamente por WISLOCKI y col. (1936 a 1938) según quienes la irrigación de la pars glandularis tiene dos orígenes: a) arterias aferentes; b) venas eferentes del tallo que luego forman un sistema porta que va a la pars glandularis. La neurohipófisis y la pars intermedia tienen una irrigación independiente. Las venas portales hipofisarias no reciben los vasos de los lóbulos anterior y posterior, como creían Popa y Fielding. El hipotálamo es vascularmente independiente del lóbulo anterior y Wislocki niega que la secreción de este último vaya al hipotálamo y afecte a sus centros vegetativos.

En el sapo *Bufo arenarum* Hensel la circulación es compleja. El examen directo al microscopio muestra que los vasos superficiales van del tuber a la pars distalis de la hipófisis y nunca al revés, es decir, que marchan de adelante hacia atrás (HOUSSAY, BIASOTTI y SAMMARTINO, 1935). Si se cauteriza o corta transversalmente la cara ventral del tuber se destruyen esos vasos, lo cual provoca una gran zona central de infarto isqué-

mico en la pars distalis de la hipófisis (LASCAÑO GONZÁLEZ, 1935); la necrosis del lóbulo no es total porque las demás zonas de la pars distalis reciben su irrigación por otras arterias más profundas. En las primeras horas después de la lesión debe reabsorberse gonadotrofina porque las hembras ovulan en igual forma que si se las inyecta lóbulo principal (pars distalis).

Relaciones nerviosas.— Por el tallo pituitario pasan fibras nerviosas que relacionan a la hipófisis con algunos núcleos hipotalámicos. Se establecen así relaciones: a) *supraóptico-hipofisarias* ⁽¹⁾ que son las principales y unen el núcleo supraóptico a la neurohipófisis; b) *paraventriculo-hipofisarias* que unen el núcleo paraventricular con la neurohipófisis; c) *tubero-hipofisarias*, que unirían a los núcleos del tuber con la neurohipófisis, no siendo aún su demostración enteramente satisfactoria (INGRAM, 1940). Estos haces nerviosos han sido comparados a un nervio craneano que inervaría a la neurohipófisis.

El núcleo supraóptico es el lugar de origen de casi todas las fibras nerviosas que entran al lóbulo posterior (processus infundibuli) en número aproximado de 10.000 en la rata, 60.000 en el perro y macaco y 100.000 en el hombre (Rasmussen). La sección del tallo o la extirpación del lóbulo posterior produce una atrofia de 80 a 90 % de las células del núcleo supraóptico y si la lesión incluye la eminencia media del tuber degeneran prácticamente todas las células (Rasmussen, la escuela de Ranson, Heinbecker, etc.).

La sección del tallo hipofisario produce una reacción menos neta o regular en las células del núcleo paraventricular, según la especie animal: hay pérdida de células en algunas ratas, es escasa en el gato, poca o nula en el perro, abarca 20 % de las células en el mono y probablemente algo más en el hombre (Rasmussen). Si la lesión abarca la eminencia media del tuber cinereum, puede haber una gran pérdida de células del núcleo paraventricular, por lo menos en el perro y en el hombre (RASMUSSEN, 1940), FRYKMAN, 1944). No hay modificaciones retrógradas ⁽²⁾ bien establecidas en otras zonas del hipotálamo.

Estas vías nerviosas han sido estudiadas por un gran número de investigadores ⁽³⁾. La opinión actual es que estas fibras gobiernan la secreción de hormonas neurohipofisarias, en especial la oliguria.

(1) *Tractus supraópticus hypophyseus* de Greving.

(2) Todos los autores consideran que las fibras tienen su origen en los núcleos del hipotálamo y descienden para inervar la neurohipófisis. Sólo VÁSQUEZ LÓPEZ considera que son sensitivas y llevan estímulos sensitivos de la neurohipófisis a los núcleos del hipotálamo.

(3) CAJAL (1911), VERGARA ESPINO (1924), PINES (1925-27), STENGEL (1926), GREVING (1926-30), ROUSSY y MOSINGER (1933-39), RASMUSSEN (1940).

Sólo un número despreciable de fibras nerviosas que vienen del infundíbulo llegan a la pars distalis de la hipófisis (RASMUSSEN, 1940).

Vías de la secreción hipofisaria.— Varios autores han sostenido que la secreción de la hipófisis se haría por múltiples vías. Collin y Roussy distinguen la secreción: a) *hemocrina*, o sea directamente en la corriente sanguínea; b) *neurocrina*, o sea en la neurohipófisis e hipotálamo; c) *hidroencefalocrina*, o sea en el líquido céfalorraquídeo; d) *hemoneuroendocrina*, o sea en el mismo hipotálamo al través del sistema portal hipofisario. Estas descripciones tienen por base interpretaciones anatómicas, a menudo discutidas, y no tienen aún suficiente base fisiológica.

Ya hemos visto que el sistema portal que va de la hipófisis al hipotálamo es negado por Wislocki. En cuanto a la vía nerviosa de secreción se afirma su existencia por la comprobación de masas hialinas ⁽⁴⁾ o masas coloides observadas desde el lóbulo posterior hasta el ventrículo medio o las zonas del hipotálamo; pero se ha comprobado que esas masas son artificios producidos por los fijadores (GERSH y TARR, 1935). En cuanto a los vestigios de acciones ocitócica o presora o del lóbulo anterior en el líquido céfalorraquídeo, que han sido objeto de tantas investigaciones, no se ha demostrado aún en forma satisfactoria o concluyente ni su importancia o papel fisiológico ni su origen hipofisario (VAN DYKE, 1936-39; RIOCH, 1938).

La secreción del lóbulo anterior y de la pars intermedia es vertida a la sangre y no se sabe cuál es la vía de la secreción de la pars tuberalis (RIOCH, 1938). Las secreciones de la neurohipófisis pasan a la sangre.

Los interesantes hechos histológicos aducidos en favor de que las células de los núcleos del hipotálamo segregan coloide y pueden considerarse como una glándula diencefálica (SCHARRER, 1935-45) ⁽⁵⁾ son sólo presunciones morfológicas, y pocos aceptan su significado fisiológico endocrino que aún no ha sido demostrado.

FUNCIONES DE LA NEUROHIPÓFISIS

Se conoce la acción de los centros diencefálicos sobre la secreción de hormona antidiurética, es insegura su acción sobre una hormona ocitócica y no hay pruebas de una acción sobre la secreción de una hormona vasopresora en los mamíferos, aunque está demostrada en los batracios.

(4) HERRING (1908), CUSHING (1910-32), COLLIN (1933-36), ROUSSY y MOSINGER (1933-39).

(5) COLLIN (1933-36), ROUSSY y MOSINGER (1933-39), OLIVEIRA E SILVA (1941).

Hormona presora.— En los batracios hay una secreción vasotónica fisiológica de la pars intermedio neuralis (⁶), que es importante. En los mamíferos la hipofisectomía produce una ligera disminución de la presión arterial en el perro (BRAUN MENÉNDEZ, 1932) y la rata. En este último animal la hipotensión es corregida por la inyección de adrenotrofina, por lo que parece que se debe, por lo menos en parte principal, a la insuficiencia córticoadrenal (BRAUN MENÉNDEZ, 1944).

No hay pruebas de que la neurohipófisis de los mamíferos segregue una hormona vasopresora. Las lesiones del hipotálamo no suelen modificar la presión arterial (SOLARI, 1934; HEINBECKER, 1944).

Se ha observado que la excitación del cabo central del nervio vago produce un aumento de la presión arterial, lo que se atribuye a una hipersecreción hipofisaria producida por un reflejo, opinión que se basa en que no se observa si se ha extirpado la hipófisis antes de excitar al vago, y además porque se ha comprobado que cuando sube la presión arterial aparecen o aumentan en la sangre las acciones ocitócica, antidiurética y melanosomodispersante al subir la presión arterial (⁷).

En resumen: la neurohipófisis segrega una hormona con acción vasotónica (capilares y arteriolas en los batracios), pero no se ha demostrado su existencia normal en los mamíferos, aunque parece producirse en casos de emergencia.

Hormona ocitócica.— No es aún seguro que la neurohipófisis segregue la substancia ocitócica poderosa que contienen sus extractos.

Según FISHER, INGRAM y RANSON (1938) y DE DEY, FISHER y RANSON (1941), la interrupción de la vía supraóptico hipofisaria produjo en las gatas una poliuria y además graves perturbaciones del mecanismo del parto; los animales murieron durante un trabajo prolongado, fueron incapaces de expulsar el contenido uterino o sólo eliminaron parte de sus hijos.

DEY, FISHER y RANSON (1941) produjeron lesiones hipotalámicas situadas detrás del quiasma óptico, a numerosas cobayas. La mayor parte de las cobayas abortaron y más tarde quedaron estériles, pero algunas quedaron preñadas y se comprobó que presentaban habitualmente lesiones unilaterales o muy superficiales. Otras cobayas sufrieron operaciones y luego fueron puestas con machos; de 62 operadas solo se preñaron 13. Menos de un tercio de las preñadas con lesión hipotalámica tuvieron un parto normal. Alrededor de la mitad tuvieron la preñez y el parto prolongados o expulsaron fetos muertos. No fué posible establecer conclu-

(⁶) KROGH (1922), ORÍAS (1934), AUBRUN y PORTO (1934), SENDEREY (1942)

(⁷) CHANG (H. C.) y col.— *Chin. J. Physiol.*, Trabajos desde 1937 a 1940.

ventemente una relación entre la distocia y una deficiencia en hormona ocitócica, aunque puede ser que exista. Seis de las que se preñaron después de la lesión hipotalámica murieron en convulsiones en un período avanzado de la preñez.

Las ratas a las que se corta el tallo pituitario presentan una fertilidad y preñez normal (DEMPSEY y UOTILA, 1940). La extirpación de sólo el lóbulo posterior no impide la preñez y el parto normal de la rata (SMITH, 1932) y la perra (HOUSSAY, 1935). Pero a todos estos experimentos se les puede objetar que esta operación no suprime la relación de la eminencia media del hipotálamo con los centros hipotalámicos y por tanto no queda desnervada toda la neurohipófisis (*). En cambio demuestran que la pars distalis funciona normalmente en estas condiciones. Recordemos que su supresión produce invariablemente el aborto en esas especies (HOUSSAY, 1935).

Según Haterius y Ferguson (1938) la excitación eléctrica del tallo pituitario, en la coneja parida 2 a 8 horas antes, aumenta la frecuencia y amplitud de las contracciones uterinas en igual forma que una inyección de sustancia ocitócica de la neurohipófisis. Esta acción se observa aunque estén cortadas la médula, vago y espláncnicos.

Estos trabajos deberán ser confirmados y ampliados antes de poder aseverar que existe una función ocitócica de la neurohipófisis o sea una secreción hormonal de la sustancia ocitócica y efectos funcionales de la misma.

Hormona antidiurética.— La neurohipófisis segrega una hormona antidiurética (°). Por los glomérulos del riñón se calcula que ultrafiltra cada día unos 170 litros de líquido, que es plasma sanguíneo sin proteínas. En los tubos renales se reabsorben unos 168 ½ litros con sustancias disueltas, de modo que se elimina al exterior alrededor de 1,5 litro de orina. Cuando falta la hormona antidiurética proveniente de la neurohipófisis se produce una reabsorción tubular menos completa y se eliminan entre 5 y 40 litros de orina por día. Hay una reabsorción obligada de líquido por los tubos renales que es independiente de la hormona antidiurética y que es responsable de la absorción por lo menos de 130 litros de agua por día; y hay además una reabsorción gobernada por la hormona antidiurética de la neurohipófisis y que puede hacer absorber en los tubos hasta 40 litros de agua como máximo.

Las comprobaciones de autopsia y la experimentación dieron lugar a una prolongada controversia sobre si la poliuria insípida se debía a tras-

(*) Recordemos que ésta consta de tres partes: processus infundibuli (lóbulo nervioso), eminencia media, tallo neural.

(°) Llamada también oligúrica, diurética-antidiurética, etc.

tornos funcionales de la hipófisis o del hipotálamo (¹⁰). Las investigaciones recientes de RANSON, FISHER e INGRAM (1938) concilian a las dos teorías y las completan. De sus estudios resulta que el núcleo supraóptico inerva a la neurohipófisis y gobierna su secreción de hormona antidiurética. Esta hormona por su acción directa sobre el riñón produce una reabsorción de agua en los túbulos renales, y así evita que se elimine una cantidad excesiva de orina. Toda lesión destructiva de los dos núcleos supraópticos o la interrupción bilateral de las fibras supraóptico-hipofisarias, provoca la supresión de la secreción antidiurética y por tanto provoca una poliuria insípida primaria. Estas lesiones nerviosas producen además la atrofia de la neurohipófisis, con desaparición de las sustancias antidiurética, presora y ocitócica que contiene normalmente. La acción secretoria del sistema supraóptico es continua por lo que su supresión produce la poliuria.

La poliuria insípida experimental puede ser de tres tipos: *a*) transitoria, de 3 a 5 días de duración; *b*) permanente desde el principio; *c*) o bien pasa por tres fases: poliuria transitoria inicial (unos 5 días), luego una interfase sin poliuria o fase latente con diuresis normal, y por fin, a los 14-15 días de la operación aparece la fase de poliuria permanente. Durante la poliuria los animales beben mucho y parecen tener mucha sed. La poliuria latente o manifiesta es aumentada por la administración de cloruro de sodio o de tiroides. La poliuria precede a la polidipsia. La lesión hipotalámica no obra sobre el riñón por vía nerviosa, puesto que se observa la poliuria aunque los riñones hayan sido desnervados previamente (¹¹).

Estos diferentes tipos de poliuria han sido explicados por los estudios de HEINBECKER y WHITE (1941), en el perro. La poliuria es máxima y permanente desde el principio siempre que se practica la destrucción completa o la desnervación total de la neurohipófisis en sus tres partes: eminencia media, tallo y lóbulo neural, y no sólo la de algunas de ellas. En cambio la poliuria puede faltar o ser sólo transitoria si se conservan 15 % o más de las fibras nerviosas que inervan a la neurohipófisis. La interfase latente entre la poliuria inicial y la permanente se debe a que durante ese tiempo la neurohipófisis más o menos desnervada segrega todavía hormona antidiurética.

(¹⁰) La poliuria experimental por lesiones hipotalámicas se comprobó por ASCHNER (1912), CAMUS y ROUSSY (1913), HOUSSAY (1915), BAILEY y BREMER (1921), RICHTER (1934), RANSON y col. (1936-40) y varias decenas más de investigadores.

(¹¹) HOUSSAY y CARULLA (1920), BAILEY y BREMER (1921), RUBIO (1927).

Algunos han sostenido ⁽¹²⁾ que es necesaria la conservación del lóbulo anterior. Piensan que éste produce una secreción diurética cuya acción se aprecia cuando se suprime la acción antidiurética de la neurohipófisis. Pero recientemente HEINBECKER y WHITE (1941), en el perro, han demostrado que no es necesaria la presencia del lóbulo anterior para que aparezca y se mantenga una poliuria permanente y máxima. Esto ha sido confirmado en el sapo (PASQUALINI, 1938) y en el perro (KELLER, (1942).

Varias operaciones no producen una poliuria permanente, aunque haya a veces un aumento inicial transitorio de la diuresis; es porque ellas no desnervan o suprimen toda la neurohipófisis. Tales son la extirpación de la hipófisis o de sus lóbulos anterior o posterior, o bien sección baja del tallo pituitario. En todos esos casos se obtiene la poliuria si mediante una segunda operación se seccionan las vías nerviosas hipotálamo-hipofisarias.

Hay pruebas en favor de la existencia de una secreción fisiológica antidiurética de la neurohipófisis, cuyo papel es aumentar la reabsorción tubular del agua filtrada en los glomérulos del riñón, y por tanto disminuir la cantidad de orina. Las principales son: *a*) la extirpación o desnervación de la neurohipófisis produce poliuria; *b*) la administración de preparados de lóbulo posterior (o de neurohipófisis sola) hace desaparecer la poliuria y disminuye y concentra a la orina; *c*) la acción antidiurética del extracto de neurohipófisis se observa en el riñón aislado y superviviente, irrigado por una bomba; *d*) un riñón aislado que se irriga por un preparado cardiopulmonar produce una orina abundante y diluída, pero su cantidad disminuye y se observa su concentración si la sangre, antes de llegar al riñón, pasa por la cabeza del animal con su hipófisis (VERNEY, 1926-29).

Se ha afirmado equivocadamente que la poliuria insípida depende de la presencia de la tiroides y que la tiroidectomía la suprime. Pero esto sucede pocas veces y en realidad sólo la disminuye en un cuarto o un medio, aunque no siempre. La administración de tiroides produce un aumento de la diuresis en los animales normales, pero es mayor en los que tienen poliuria experimental manifiesta o latente. Igualmente produce un aumento de la diuresis el extracto de lóbulo anterior de la hipófisis, porque estimula a la secreción de la tiroides. Pero el papel fisiológico del lóbulo anterior es accesorio y no esencial, ya que su extirpación no modifica la diuresis normal y en general tampoco la de los poliúricos, aunque algunas veces la disminuye.

⁽¹²⁾ VON HANN (1918) en el hombre; FISCHER, INGRAM y RANSON (1938) en el perro, RICHTER (1938) en la rata.

Muchos clínicos han afirmado que la poliuria insípida es secundaria al aumento de sed y que éste es el trastorno primario. En el terreno experimental BELLOWS y WAGENEN (1938) han estudiado la ingestión de agua, el peso corporal y la diuresis, en perros poliúricos con fístula esofágica por cuyo orificio superior salía el agua bebida, mientras que por el orificio inferior podía introducirse en el estómago la cantidad de agua que se deseaba. Estos estudios les han llevado a aceptar la antigua opinión de que en la diabetes insípida el trastorno principal es el de la sed; el perro poliúrico no tendría incapacidad de retener el agua sino que le costaría eliminar rápidamente el exceso que ingiere y absorbe. Pasqualini ha observado que en algunos casos de poliuria insípida humana la sed desaparece en pocos minutos después de la inyección hipofisaria. Todos estos hechos plantean la posibilidad de que en la poliuria insípida puede haber un trastorno primario de la sed, de origen nervioso central, asociado al trastorno del mecanismo hormonal antidiurético de la neurohipófisis.

Un aumento de secreción antidiurética de la neurohipófisis puede ser producido por la acción de reflejos, emociones, ejercicio, etc. ⁽¹³⁾, aunque el riñón esté desnervado. Su presencia se traduce por la disminución de la diuresis hídrica. Las soluciones hipertónicas estimularían la secreción de hormona antidiurética y las soluciones hipotónicas o la glucosa o el agua la inhibirían ⁽¹⁴⁾. También diversos agentes farmacológicos pueden modificar la secreción antidiurética de la neurohipófisis ⁽¹⁵⁾. También se cree que la secreción antidiurética se inhibe durante la diuresis hídrica ⁽¹⁶⁾, mientras que aumenta en la orina durante la anhidremia (Goodman y Gilman), pero los caracteres de la sustancia antidiurética de la orina posee propiedades que difieren de las de la sustancia contenida en los extractos de neurohipófisis (HÅM y LANDIS, 1942).

En resumen: el núcleo supraóptico gobierna la secreción de hormona antidiurética de la anterohipófisis, la cual aumenta la reabsorción de agua en los tubos renales; la supresión del mecanismo supraóptico-neurohipofisario produce la poliuria insípida.

FUNCIÓN DE LA PARTE INTERMEDIA

Hormona melánico-dispersante.— El color de los batracios y sus modificaciones dependen de las células pigmentarias de la piel, cuyos melano-

⁽¹³⁾ THEOBALD y VERNEY (1935), MICHELSON (1935), ALEXEIEFF y BABSKY (1936), STRUBE (1938), RYDIN (1938), HATERIUS (1940), O'CONNOR y VERNEY (1942).

⁽¹⁴⁾ HARE, HARE y PHILLIPS (1943); HICKEY y HARE (1944).

⁽¹⁵⁾ VATZADZE (1938), PICKFORD (1939), SILVETTE (1942), FUGO (1944), BODO (1944).

⁽¹⁶⁾ THEOBALD y VERNEY (1935).

somas se dispersan o concentran. En el estado normal la hormona de la parte intermedia ⁽¹⁷⁾ mantiene en cierto grado de dispersión a los gránulos pigmentarios de los melanocitos (melanóforos y eritróforos), y aseguran así el color normal. La supresión de la hipófisis entera o de la parte intermedia produce una concentración del pigmento en las células y como consecuencia una palidez cutánea marcada. En cambio, el aumento de hormona produce una dispersión mayor del pigmento dentro de los melanocitos y por tanto un oscurecimiento intenso del color de la piel. También en muchos peces la secreción de la hipófisis es uno de los reguladores del color de la piel. En el sapo la adrenalina posee una acción antagónica a la de la parte intermedia y ambas contribuyen a regular el color (STOPPANI, 1941).

Esta secreción continua de hormona de la parte intermedia aumenta en la obscuridad y entonces la piel del animal se aclara. Los estímulos luminosos recibidos por la retina obran sobre centros hipotalámicos, cuya excitación modera la secreción de la parte intermedia y aumenta la secreción de adrenalina. Ambos efectos concurren a producir el aclaramiento (Stoppani).

Las lesiones o destrucciones diencefálicas producen un oscurecimiento intenso de la piel ⁽¹⁸⁾ y suprimen los reflejos de adaptación a las variaciones luminosas, pues suprimen las vías que van a la médula suprarrenal y a la parte intermedia de la hipófisis.

Numerosas acciones fisiológicas o farmacológicas de la piel se producen al través del sistema nervioso central que obra sobre la secreción de la pars intermedia o de la médula suprarrenal (HOUSSAY y UNGAR, 1925, STOPPANI, 1941).

En resumen: la parte intermedia de la hipófisis ejerce una acción dispersante sobre los gránulos pigmentarios de los cromatocitos de los batracios y en esa forma gobierna el color de la piel; esta función está sometida a una influencia reguladora nerviosa.

FUNCIONES DE LA PARS DISTALIS

Crecimiento.— El hipotálamo no parece influir sobre la acción de la pars distalis de la hipófisis sobre el crecimiento, ya que las lesiones diencefálicas no lo modifican en el perro (HOUSSAY y HUG, 1923) y poco o nada

(17) Llamada melánico dispersante, melanotropa, melánico dilatadora, melánico expansora, intermedina, etc.

(18) GIUSTI y HOUSSAY (1924), HOUSSAY y UNGAR (1925), SCHURMEYER (1926), HOUSSAY y GIUSTI (1930), OKAMOTO (1938). Las variaciones del pigmento retiniano son diferentes (ver SVERDLICK, 1942).

en la rata (SMITH, 1927). La sección del tallo no altera el crecimiento pituitario en la rata (UOTILA, 1940).

Adiposidad.— En clínica humana se han descrito numerosos casos de adiposidad, con o sin atrofia genital o poliuria, en sujetos que tenían tumores de la hipófisis ⁽¹⁹⁾ o lesiones hipotalámicas. CUSHING describió (1932) un síndrome caracterizado por: *a)* adiposidad confinada a la cara, cuello y tronco; *b)* cifosis de la columna vertebral torácica superior; *c)* hipertrichosis de la cara, cuello y tronco en la mujer; *d)* apariencia pletórica de la piel con líneas atróficas purpúreas en el abdomen y muslos; *e)* hipertensión; *f)* dolores dorsales o abdominales y al fin debilidad extrema; *g)* sequedad de la piel, con acné y fácil de infectar. Puede existir: hiperglucemia, glucosuria, disminución de tolerancia al azúcar, polifagia, polidipsia, osteoporosis, pigmentación bronceada cutánea, piel marmoleada y equimosis purpúrica. Atribuyó la enfermedad a la existencia de un adenoma basófilo de la hipófisis o a invasión basófila del lóbulo posterior.

Las extirpaciones hipofisarias experimentales producen consecuencias variables según la especie. En el perro y el gato no suele producir adiposidad o es pasajera y moderada. En la rata se observa anorexia, pérdida de peso y caquexia mortal, salvo que se alimente forzosamente con sonda gástrica.

En cambio las lesiones hipotalámicas provocan en cierto número de casos, enormes adiposidades en el perro ⁽²⁰⁾ o la rata ⁽²¹⁾ o el mono ⁽²²⁾ u otras especies. La composición de la grasa ha sido estudiada ⁽²³⁾.

Estos animales presentan un apetito exagerado, voraz, que ha sido llamado hiperfagia hipotalámica y que ha sido observado por numerosos investigadores ⁽²⁴⁾. La adiposidad debe atribuirse a esa ingestión excesiva de alimentos, no existiendo una disminución de metabolismo que lo explique ⁽²⁵⁾, y siendo accesorio el papel de la disminución de actividad ⁽²⁶⁾.

La adiposidad es independiente de la hipófisis pues se observa lesionando al hipotálamo por un aparato de Horsley-Clarke sin tocar a la hipó-

⁽¹⁹⁾ MOHR (1840), BABINSKI (1900), FROHLICH (1901).

⁽²⁰⁾ ASCHNER (1912), CAMUS y ROUSSY (1920-22), BAILEY y BREMER (1921), HOUSSAY y HUG (1921-23), GRAFE y GRUNTHAL (1929), SOLARI (1934), KELLER (1933-36), HEINBECKER y WHITE (1942), HEINBECKER, WHITE y ROLF (1944).

⁽²¹⁾ SMITH y GRAESER (1924), SMITH (1927-30), HETHERINGTON y RANSON (1939-42), HETHERINGTON (1940-43), BROBECK, TEPPERMAN y LONG (1943).

⁽²²⁾ BROOKS, LAMBERT y BARD (1942).

⁽²³⁾ HETHERINGTON y WEIL (1939-40).

⁽²⁴⁾ SOLARI (1934), KELLER y col. (1932-36), BROBECK y col. (1943-44), BROOKS y col. (1942), HEINBECKER, WHITE y ROLF (1944).

⁽²⁵⁾ BROBECK, TEPPERMAN y LONG (1943).

⁽²⁶⁾ HETHERINGTON (1942), HETHERINGTON y RANSON (1942).

fisis. Por otra parte, la lesión hipotalámica produce la hiperfagia y la adiposidad en ratas hipófisosoprivas recientes o con síntomas de hipopituitarismo (27).

Las lesiones que provocan con preferencia la adiposidad son las cercanas al tallo pituitario y no las rostrales o dorsales a los núcleos ventromediales (28). Según Heinbecker y col. (29) se observa la adiposidad cuando hay degeneración retrógrada o destrucción bilateral del núcleo paraventricular; la lesión o desnervación del núcleo supraóptico aumenta la adiposidad, mientras que la ausencia de la hipófisis la disminuye y su presencia es favorable. Según estos trabajos, la destrucción o desnervación de la parte caudal del núcleo paraventricular aumenta la ingestión de alimentos y las células de la ánterohipófisis se vuelven sensibles a la acción de la hormona córticosuprarrenal, a la vez que disminuyen las eosinófilas y hay aspecto desgranulado, homogéneo y turbio de las basófilas. Otros autores no han observado adiposidad en casos de destrucción de los núcleos paraventriculares.

HEINBECKER (1944) hace notar que por lo menos tres lesiones primarias se hallan en la enfermedad de Cushing; son: a) tumores de la corteza adrenal; b) tumores del timo; c) atrofia de los núcleos del hipotálamo y en especial del núcleo paraventricular. Estas lesiones son los precursores probables de la hialinización de las células de la hipófisis, tales como las describen Crooke y Rasmussen. Heinbecker se basa en el estudio de 6 casos humanos y en sus experimentos en perros. De los 6 casos humanos se estudió el hipotálamo en 5, que tenían hialinización de las células basófilas de la hipófisis. En 4 de ellos existían lesiones bien definidas de los núcleos hipotalámicos y en especial de los paraventriculares; en ninguno de esos casos había tumor suprarrenal. En cambio, en el quinto caso había tumor suprarrenal y no existían lesiones hipotalámicas.

En resumen: las lesiones hipotalámicas producen una hiperfagia que provoca una adiposidad enorme; este fenómeno se observa en ausencia de la hipófisis, pero la presencia de ésta sería favorable.

Metabolismo de los hidratos de carbono.— La hipófisis, tiene una profunda acción reguladora del metabolismo de los hidratos de carbono. En su ausencia caen fácilmente la glucemia y el glucógeno durante el ayuno o por acción de agentes hipoglucemiantes, entre los cuales se encuentra la insulina. Su extirpación disminuye la intensidad de las diabetes, la formación de azúcar y su origen a expensas de las proteínas. El

(27) HETHERINGTON y RANSON (1940), HETHERINGTON (1942-43).

(28) HETHERINGTON (1943-44).

(29) HEINBECKER, WHITE y ROLF (1944), HEINBECKER (1944).

exceso de lóbulo anterior de la hipófisis produce una diabetes pasajera (diabetes hipofisaria) o una diabetes permanente (diabetes metahipofisaria).

No se ha demostrado que el hipotálamo tenga una acción importante o preponderante en la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono. (LONG, 1940, apoyado en la discusión por Keller e Ingram.) Tampoco se ha comprobado que el diencefalo modifique la acción de la hipófisis sobre el metabolismo de los glúcidos.

Producen hiperglucemias pasajeras diversas manipulaciones. La hipofisectomía, las lesiones del tuber, la simple operación sin extraer la hipófisis, o bien las excitaciones hipotalámicas ⁽³⁰⁾. El mecanismo de estas hiperglucemias se conoce incompletamente, aunque en algunas de ellas intervienen los centros simpático y adrenalino secretor (HOUSSAY y MOLINELLI, 1925) del hipotálamo por su acción sobre el hígado.

La mayor parte de los investigadores no han observado modificaciones permanentes de la glucemia después de lesionar el hipotálamo ⁽³¹⁾. Algunos han observado en conejos, inyectados con ácidos grasos en el hipotálamo, que aparecieron glucosurias irregulares, a veces abundantes, tardías y a veces prolongadas; se halló en esos animales lesiones del núcleo periventricular del tuber ⁽³²⁾. DEWULF (1930) no obtuvo glucosuria, en conejos, con lesión del tuber, pero la observó, a veces, provocando lesiones difusas del mesencéfalo y diencefalo. Restan valor a estos trabajos: *a)* el hecho de que observaron conejos testigos que tuvieron glucosurias espontáneas; *b)* que no estudiaron las glucemias; *c)* que no examinaron los páncreas; *d)* que los numerosos investigadores que han provocado lesiones hipotalámicas no han obtenido hiperglucemias permanentes. Sólo DAVIS, CLEVELAND e INGRAM (1935) señalaron una vez una hiperglucemia prolongada. En cuanto a las hipoglucemias observadas por algunos ⁽³³⁾ pudieron deberse a la inanición o a la atrofia suprarrenal, y más a menudo a insuficiencia de la ánterohipófisis por lesión operatoria directa o por interrupción de su irrigación.

La sensibilidad a la insulina es normal en los perros con lesión hipotalámica ⁽³⁴⁾ y también la de los sapos con lesión tuberiana (HOUSSAY y POTICK, 1929). Sin embargo (CLEVELAND y DAVIS, 1936) han observado que algunos gatos presentaron sensibilidad a la insulina y encontraron en

⁽³⁰⁾ CASELLI (1900), ASCHNER (1912), CAMUS y ROUSSY (1920), CAMUS, GOURNAY y LE GRAND (1925), SACHS y MAC DONALD (1925), BEATTIE, BROWN y LONG (1930), LEWY y GASSMAN (1935), CLEVELAND y DAVIS (1936), INGRAM y BARRIS (1936).

⁽³¹⁾ GRAFE y GRUNTHAL (1929), SOLARI (1934), HOUSSAY (1935).

⁽³²⁾ CAMUS, GOURNAY y LE GRAND (1925), LE GRAND (1925).

⁽³³⁾ D'AMOUR y KELLER (1933), KELLER, NOBLE y KELLER (1935).

⁽³⁴⁾ HOUSSAY y MAGENTA (1927), HEINBECKER y ROLF (1944).

ellos lesiones de los núcleos filiforme y periventriculares. Aunque (INGRAM y BARRIS, 1936) observaron el aumento de sensibilidad en algunos gatos debe hacerse notar la posible influencia de la inanición o infección. En el mismo Instituto se ha observado que la sensibilidad apareció sólo en 5 gatos sobre 70 con lesión hipotalámica, y no hubo correlación entre el sitio de la lesión y la existencia de la sensibilidad (BROBECK, 1939). Tampoco se observan modificaciones de la sensibilidad a la insulina en los monos con lesiones (BROBECK, MAGOUN y RANSON, 1939) y ratas (BROBECK, TEPPERMAN y LONG, 1943) con lesiones hipotalámicas. Estos resultados contrastan con la profunda sensibilidad a la insulina que presentan los animales privados del lóbulo anterior de la hipófisis.

La extirpación de la ánterohipófisis produce una atenuación profunda de la diabetes pancreática en el perro; pero esta atenuación no se observa produciendo lesiones diencefálicas (HOUSSAY y BIASOTTI, 1930). DAVIS y col. ⁽³⁵⁾ observaron la atenuación de la diabetes pancreática en pocos gatos pancreatoprivos que tenían lesiones bilaterales del hipotálamo en la región del tuber cinereum, ligeramente rostro-dorso-laterales a los tubérculos mamilares, al nivel del núcleo hipotalámico ventromedial. Sin embargo, en la mayor parte de sus animales las lesiones hipotalámicas no modificaron la diabetes pancreática. En las ratas con pancreatectomía parcial y todavía no glucosúricas las lesiones diencefálicas no producen glucosuria; pero cuando producen hiperfagia se observa la aparición precoz e intensa de la diabetes, como consecuencia de la ingestión exagerada de alimentos, porque no se influenció la glucosuria si se mantenía invariada la cantidad de alimentos (BROBECK, TEPPERMAN y LONG, 1943). Una rata obesa sin operación pancreática, con hiperfagia hipotalámica llegó a tener glucosuria.

En los sapos no es necesario el hipotálamo para la acción diabetógena de la hipófisis, que se observa en animales sin diencéfalo o decerebrados (HOUSSAY y BIASOTTI, 1930). La lesión del hipotálamo, al destruir vasos de la pars distalis y necrosarla en parte, produce una atenuación ligera de la diabetes pancreática ⁽³⁶⁾.

La acción del hipotálamo sobre el páncreas endocrino no es conocida y sólo existen observaciones incompletas (HEINBECKER, 1944).

En resumen: no se ha demostrado que el hipotálamo tenga una acción sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, ni sobre la función reguladora importante que la pars distalis de la hipófisis ejerce sobre el mismo. Sólo indirectamente, provocando la hiperfagia, se ha observado una acción indirecta del hipotálamo.

⁽³⁵⁾ DAVIS, CLEVELAND e INGRAM (1935), CLEVELAND y DAVIS (1936).

⁽³⁶⁾ HOUSSAY y BIASOTTI (1930), HOUSSAY, BIASOTTI y SAMMARTINO (1935).

Función gonadotrófica.— Diversas lesiones hipotalámicas provocan en algunos casos una atrofia de las glándulas sexuales y de los caracteres sexuales secundarios ⁽³⁷⁾. No se conocen con exactitud las zonas hipotalámicas responsables de ese fenómeno y no está demostrado su mecanismo, aunque es probable que se deba a una hiposecreción de gonadotrofinas hipofisarias. Ciertas lesiones del hipotálamo anterior inhiben selectivamente la secreción de hormona luteinizante hipofisaria, en el cobayo por lo que se encuentran folículos maduros y no hay luteinización (DEY, 1943).

Las estimulaciones directas o alejadas del hipotálamo o tallo pituitario producen la ovulación y luteinización consecutiva ⁽³⁸⁾. El fenómeno es especialmente demostrativo en la coneja en celo, que no ovula espontáneamente, pero que lo hace dentro de las 24 horas después de las excitaciones eléctricas. Es necesario que el estímulo llegue del sistema nervioso a la hipófisis, pues no se observa la ovulación si se ha cortado el tallo pituitario ⁽³⁹⁾ o se ha extraído la hipófisis antes de la excitación hipotalámica o del coito. También en la coneja las inyecciones intravenosas de sales de cobre producen la ovulación por intermedio del sistema nervioso central ⁽⁴⁰⁾.

La lesión tuberiana produce la ovulación en el sapo. Se debe a una interrupción de vasos que irrigan a gran parte de la pars distalis, por lo que se produce un infarto anémico del cual se reabsorben gonadotrofinas. La lesión tuberiana carece de acción si se ha extraído antes la pars distalis ⁽⁴¹⁾.

En el sapo macho la lesión tubérianca provoca el abrazo por un doble mecanismo: a) por la gonadotrofina liberada como en la hembra; b) por una acción nerviosa independiente de la hipófisis, pues se observa en el animal hipófisoprivo.

Las hormonas gonadotróficas producen la ovulación en animales privados del diencefalo ⁽⁴²⁾, lo que se explica puesto que obran directamente sobre el ovario.

Diversas influencias reflejas pueden modificar las funciones de la hipófisis mediante su influencia sobre el sistema nervioso. Los hechos fisiológicos son claros, pero su explicación es aún oscura, ya que no se ha

⁽³⁷⁾ ASCHNER (1912), CAMUS y ROUSSY (1920-22), BAILEY y BREMER (1921), HOUSSAY y HUG (1923), SOLARI (1934), INGRAM (1934), BIGGART y ALEXANDER (1939), etc.

⁽³⁸⁾ MARSHALL y VERNEY (1936), HARRIS (1937), HATERIUS y DERBYSHIRE (1937).

⁽³⁹⁾ WESTMAN y JACOBSON (1937).

⁽⁴⁰⁾ FEVOLD, HISAW y GREEP (1936), DEY (1943).

⁽⁴¹⁾ GIUSTI y HOUSSAY (1922), HOUSSAY y GIUSTI (1930).

⁽⁴²⁾ HOUSSAY y GIUSTI (1930) en el sapo, HINSEY y MARKEE (1933) en la coneja.

comprobado que las fibras nerviosas hipotalámicas inervan a la pars distalis, pues son pocas las que llegan a ella (RASMUSSEN, 1940).

La luz estimula la función sexual en numerosas especies. Es posible que la luz sea un factor capital en las migraciones estacionales de las aves. En varias especies de aves se ha comprobado que la iluminación intensa y permanente puede producir un desarrollo máximo de las glándulas y caracteres sexuales, en épocas del año en que sufren una atrofia marcada ⁽⁴³⁾. Si se les suprime la luz, la regresión sexual es rápida. La acción de la luz no se observa si se ha suprimido la hipófisis. La luz produce normalmente su acción sobre la retina ⁽⁴⁴⁾ y deja de actuar si se vendan los ojos o se suprime su función sexual. Sin embargo BENOIT (1938), ha demostrado que la luz produce una acción gonadestimulante cuando se ilumina directamente a la región de la hipófisis en patos con nervios ópticos cortados o con ojos enucleados.

La iluminación intensa y permanente produce una hipertrofia de las gonadas y órganos sexuales en diversas especies de mamíferos, si se aplica cuando están en reposo invernal. Entre otros animales ha sido muy estudiado el hurón, en el que la luz ejerce su acción solamente en presencia del ojo y de la hipófisis ⁽⁴⁵⁾. Las modificaciones histológicas de la anterohipófisis por la luz han sido comprobadas por muchos ⁽⁴⁶⁾.

En ciertas especies animales no se produce la ovulación espontánea, aunque los folículos ováricos estén maduros. La paloma aislada no ovula y habitualmente sólo lo hace después del coito. Puede ovular, sin embargo, si está en una jaula con otra paloma del otro sexo o del mismo sexo, probablemente por excitación sexual ⁽⁴⁷⁾. En algunos casos es suficiente que vea a su imagen en un espejo.

La coneja ovula por influencia del coito, 10 a 14 horas más tarde. Esta ovulación parece deberse a la liberación de hormona gonadotrófica hipofisaria. Son pruebas de ello: *a*) el tiempo de ovulación es el mismo que se observa inyectando la hormona; *b*) no se produce la ovulación si se extrae la hipófisis durante la primera hora que sigue al coito ⁽⁴⁸⁾, pero se produce si se extrae la hipófisis más tarde; *c*) se puede medir un aumento de gonadotrofina en la sangre después del coito ⁽⁴⁹⁾.

(43) ROWAN (1925-36), BISSONETTE (1931-38), BENOIT (1934-38), GIUSTI, SOPENA y MASSELIN (1938).

(44) Reflejo óptico hipofisario gonadotrófico (LIPSCHÜTZ).

(45) BISSONETTE (1932-33), HILL y PARKES (1933-34), etc.

(46) BISSONETTE (1935-38), FLORENTIN y STUTINSKI (1936), STUTINSKI (1936-38), MASSELIN (1939).

(47) MARTINS (1936).

(48) FEE y PARKES (1929), SMITH y WHITE (1931), HILL y PARKES (1932).

(49) Mc. PHAIL, PARKES y WHITE (1933), WESTMAN y JACOBSON (1937).

Una serie de estímulos pueden modificar la función gonadotrófica, provenientes de la vagina ⁽⁵⁰⁾, el útero ⁽⁵¹⁾, la mama, etc., pero la causa fundamental de la ovulación es la excitación sexual del animal antes o durante el coito (BROOKS, 1937). La ovulación no se produce después del coito si se ha cortado el tallo pituitario (Brooks, 1937-38), aunque el ovario sea normal y reaccione bien a las gonadotrofinas. Hay alteraciones variables en la hipófisis misma.

En el sapo sólo se produce la ovulación durante un abrazo sexual prolongado. En ningún caso hemos observado la ovulación de las hembras hipófisoprivas por largo que fuera el abrazo.

Los resultados son muy diferentes en las especies que ovulan espontáneamente. En la rata la sección del tallo no produce modificación de las glándulas sexuales ⁽⁵²⁾. La ovulación, copulación, concepción, parto y lactancia son generalmente normales (DEMPSEY y UOTILA, 1940); los ciclos son normales en la mitad de los casos y en un quinto se observa un diestro largo. Las alteraciones de la hipófisis son muy variables.

Sin embargo, existe una modificación de la reacción al frío, pues en las ratas con tallo pituitario cortado, no se altera la espermatogénesis ni se alargan o detienen los ciclos sexuales como en las ratas hembras testigos ⁽⁵³⁾.

Según WESTMAN y JACOBSON (1943), la conexión entre el hipotálamo y la hipófisis se establece por dos partes: a) la pars tuberalis con los vasos portales y un sistema de fibras nerviosas específicas; b) fibras nerviosas que pasan de los núcleos del hipotálamo al processus infundibuli y a la parte intermedia. Los impulsos que pasan del hipotálamo al través del infundíbulo y processus infundibuli no tendrían significado para la función sexual. La conexión entre la pars tuberalis y la pars distalis sería un requisito previo para que esta última forme las hormonas gonadotróficas. La simple interrupción del infundíbulo deja normales a la pars distalis y a los órganos sexuales si se mantiene intacta la conexión entre la pars distalis y la pars tuberalis. En cambio, si se separa completamente la hipófisis del infundíbulo de la pars tuberalis se altera la pars distalis, desaparecen las células, y se produce una atrofia considerable de los órganos genitales.

Los resultados que se observan en el cobayo son más variados. Las lesiones de la región septal y preóptica, pretectal y la sección del tallo no alteran la ovulación espontánea ni los ciclos ni la estructura del ovario

⁽⁵⁰⁾ RICHTER (1933), GREEP (1936), UOTILA (1940), DEMPSEY y UOTILA (1941), DEMPSEY y SEARLES (1943).

⁽⁵¹⁾ UOTILA (1940), DEMPSEY y UOTILA (1940).

⁽⁵²⁾ RICHTER (1933), GREEP (1936), UOTILA (1940), DEMPSEY y UOTILA (1941), DEMPSEY y SEARLES (1943).

⁽⁵³⁾ UOTILA (1940), DEMPSEY y UOTILA (1940).

(DEMPSEY, 1939); las lesiones que destruyen el tubérculo cuadrigémino posterior suprimen el mecanismo copulatorio sin alterar la ovulación.

Según LEININGER y RANSON (1943) la sección del tallo pituitario en 20 cobayas vírgenes produjo: en 7 los ciclos quedaron normales, en 7 fueron irregulares, en 4 la vagina quedó siempre abierta, en 2 la vagina quedó siempre cerrada. Las alteraciones parecen estar en relación con la extensión de las lesiones en la eminencia media.

DEY ⁽⁵⁴⁾ ha estudiado la acción de lesiones hipotalámicas. Por lesiones apropiadas se observa: *a) animales estériles con ciclo normal*, útero y ovario normales, lesiones delante de los cuerpos mamilares; *b) genitales externos agrandados y vagina siempre abierta*, ovario con folículos y sin cuerpos amarillos, útero agrandado, lesiones entre el tallo hipofisario y la eminencia media; *c) genitales externos atróficos y vagina cerrada*, ovarios atróficos, sin folículos o cuerpos amarillos, lesión de la unión del tallo pituitario con el hipotálamo. De estos experimentos deducen que el hipotálamo y la eminencia media pueden intervenir en la regulación de la función gonadotrófica de la hipófisis.

Se ha afirmado que la acción de los estrógenos sobre la hipófisis se produciría por intermedio del sistema nervioso central. El argumento principal es que los injertos de la hipófisis no presentan modificaciones por un tratamiento estrogénico (HOHLWEG y JUNKMAN, 1932), como la glándula in situ; pero se ha hecho notar que los injertos están a menudo en hipofunción (MARTINS, 1936). Otros investigadores han observado que esas hipófisis presentan modificaciones histológicas por el tratamiento estrogénico (DESDIN, 1938; PHELPS, ELLISON y BURCH, 1939).

En resumen: algunas lesiones hipotalámicas pueden producir atrofia genital o bien acción estrogénica exagerada, probablemente por supresión de toda la acción gonadotrófica hipofisaria o sólo de su hormona luteinizante. La sección del tallo pituitario impide la ovulación provocada por la excitación sexual o el coito (coneja) o la excitación sexual (paloma). La luz excita la secreción de gonadotrofinas hipofisarias por reflejos que arrancan desde la retina. En animales con ovulación periódica (rata y cobayo) el corte del tallo neural no afecta generalmente los ciclos, la ovulación, el parto y la lactancia. Las lesiones hipotalámicas; en el cobayo, pueden provocar trastornos del mecanismo de apareamiento y también de la secreción de gonadotrofinas.

Función tirotrófica.— La sección del tallo pituitario no produce modificaciones histológicas en la rata ni tampoco del metabolismo básico en el mono y la rata (UOTILA, 1939-40).

⁽⁵⁴⁾ DEY, FISHER, BERRY, RANSON (1940); DEY (1941); DEY, LEININGER, RANSON (1942); DEY (1943); DEY (1943).

En esas condiciones la tiroides reacciona normalmente con atrofia a la acción de la tiroxina y con hipertrofia a la tiroidectomía parcial (UOTILA, 1940). Sin embargo, en condiciones de emergencia, la tiroides no se comporta como la glándula normal, pues falta la hipertrofia e hiperfunción al frío en la rata con tallo pituitario cortado (UOTILA, 1939-40; DEMPSEY y SEARLES, 1943).

Función adrenotrófica.— La sección del tallo pituitario no modifica el peso y la estructura de las suprarrenales ⁽⁵⁵⁾, lo que demuestra que la hipófisis segrega una cantidad normal de adrenotrofina. Esa hipófisis reacciona también con aumento de adrenotrofina en condiciones de emergencia. En efecto, la suprarrenal se hipertrofia, si a estos animales se les somete a la acción de la tiroxina, de los estrógenos o del frío (UOTILA, 1940). El frío produce una hipertrofia un poco menor porque falta el aumento de tirotrofina y la hipersecreción tiroidea consecutiva que contribuye a hipertrofiar a la suprarrenal.

Función lactogénica.— El sistema nervioso produce una acción conocida sobre la secreción de la leche, que ha sido estudiada especialmente por SELYE (1934). La succión es un poderoso estímulo para provocar la secreción y la descarga de la hormona lactogénica de la ánterohipófisis (TURNER, 1939); esto ha sido llamado reflejo mamilo-prehipofisario-prolactínico (Lipschütz). Según Selye la distensión uterina inhibe la secreción de la leche, reflejo uterino-prehipofisario-antilactínico (LIPSCHÜTZ), aunque este fenómeno no ha sido confirmado por DESCLIN (1938) y es susceptible de diversas explicaciones.

En la rata con tallo pituitario cortado no se produce alteración de la secreción láctea y de la lactancia (DEMPSEY y UOTILA, 1940). La extirpación del lóbulo posterior de la hipófisis no modifica la secreción láctea en la rata (SMITH, 1932) y la perra (HOUSSAY, 1935). En cambio, la extirpación del lóbulo anterior impide la aparición de la leche, o la hace desaparecer rápidamente si ya existía.

En la paloma la hormona lactogénica produce secreción lechosa del buche. Basta que el macho vea que la hembra empolla para que aparezca la secreción lechosa de su buche (MARTINS, 1936). Sería un reflejo óptico-hipofisario-prolactínico (LIPSCHÜTZ).

(55) BROOKS (1938), WESTMAN y JACOBSON (1938), UOTILA (1940).

RESUMEN FINAL

La neurohipófisis está inervada principalmente por fibras originadas en los núcleos supraóptico, algunas en los núcleos paraventriculares y pocas en otros núcleos. La supresión del núcleo supraóptico o la sección de sus fibras que van a la neurohipófisis produce la poliuria insípida, que se debe a la supresión de la secreción de hormona antidiurética por la neurohipófisis y luego a su atrofia.

El papel fisiológico de la hormona vasopresora de la neurohipófisis se ha demostrado en los batracios, pero no en los mamíferos. No se ha comprobado que esté incluida por el sistema nervioso.

Las lesiones hipotalámicas pueden perturbar la preñez y el mecanismo del parto: aborto en el cobayo, parto prolongado o difícil o incompleto en la gata y la cobaya. No se conoce aún el mecanismo de estos trastornos.

No está comprobado que el hipotálamo ejerza una acción directa sobre el metabolismo de los hidratos de carbono o sobre la función importante que la hipófisis ejerce sobre dicho metabolismo.

Las lesiones hipotalámicas provocan una hiperfagia que produce una adiposidad enorme. Se observa en ausencia de la hipófisis.

Las lesiones del hipotálamo o la sección del tallo pituitario no afectan al crecimiento corporal.

Algunas lesiones hipotalámicas producen: a) la supresión de gonadotrofinas con la consiguiente atrofia de las gonadas y caracteres sexuales secundarios; b) la supresión de hormona luteinizante en la cobaya, con ovarios llenos de folículos y sin cuerpos amarillos, vagina y útero agrandados, vagina siempre abierta; c) pueden alterar los mecanismos de apareamiento.

La excitación hipotalámica intensa provoca la ovulación en la coneja. Lo mismo se observa después del coito o excitación sexual, pero no después de cortar el tallo pituitario.

En animales de ovulación espontánea periódica (rata, cobayo), después de la sección del tallo neural persisten normales la ovulación, apareamiento, preñez, parto y lactancia.

La sección del tallo hipofisario no altera la secreción basal de hormonas ánterohipofisarias, ya que no se modifica el peso y estructura de las gonadas, la tiroides y suprarrenal. Persisten las acciones humores directas sobre la tiroides (atrofia por la tiroxina, hipertrofia por la tiroidectomía subtotal) o sobre la suprarrenal (hipertrofia por los estrógenos, la tiroxina o el frío). En cambio se suprime la acción estimulante del frío sobre la tiroides y la acción inhibitoria del frío sobre el ovario y los ciclos sexuales.

Diversas influencias nerviosas modifican la secreción de hormona lactogénica prehipofisaria. La succión del mamelón aumenta su producción y su descarga, la dilatación del útero la inhibe, la visión de la hembra que incuba produce secreción lechosa del buche del palomo. No se conoce el mecanismo de estos fenómenos.

La acción del sistema nervioso sobre la ánterohipófisis está demostrada fisiológicamente, pero no se explica anatómicamente. Es difícil comprender una acción nerviosa secretoria directa ya que el lóbulo anterior recibe muy raras fibras nerviosas (Rasmussen). No está demostrado que se produzca por una secreción de la neurohipófisis o el hipotálamo o de la pars tuberalis (Westman y Jacobsohn) que excite luego a la pars distalis. Tampoco está probado que la acción nerviosa vaya a otro órgano alejado y que éste por vía humoral llegue a la pars distalis.

BIBLIOGRAFÍA

- ASCHNER (B.).— *Pflüger's Arch. Ges. Physiol.*, 1912, 146, 1.
 BAILEY (P.), BREMER (F.).— *Arch. Int. Med.*, 1921, 28, 773.
 BELLOWS (R. T.), VAN WAGENEN (W. P.).— *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1938, 88, 417.
 BENOIT (J.).— *R. Acad. Sciences*, 1934, 199, 1671.
 BENOIT (J.).— *C. R. Soc. Biol.*, París, 1938, 127, 909.
 BENOIT (J.), KEHL (R.).— *C. R. Soc. Biol.*, París, 1939, 131, 89.
 BIGGART (J. H.), ALEXANDER (G. L.).— *J. Path. Bact.*, 1939, 48, 405.
 BISSONNETTE (T. H.).— *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1938, 17, 361.
 BODO (R. C. de).— *J. Pharm. Exper. Ther.*, 1944, 82, 74.
 BROBECK (J. R.).— *Thesis Northwestern Univ.*, 1939.
 BROBECK (J. R.), MAGOUN (H. W.), RANSON (S. W.).— *Proc. Soc. Exp. Biol.*, N. Y., 1939, 42, 622.
 BROBECK (J. R.), TEPPERMAN (J.), LONG (C. N. H.).— *The Yale J. Biol. Med.*, 1943, 15, 831 y 893.
 BROOKS (C. Mc. C.), LAMBERT (E. F.), BARD (P.).— *Fed. Proc.*, 1942, 1, 11.
 BROOKS (Ch. Mc. C.).— *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1940, 20, 525.
 CAMUS (J.), GOURNAY (J. J.), LE GRAND (A.).— *Presse Med.*, 1925, 33, 249.
 CAJAL (S. R.).— *Histologie du systeme nerveux de l'homme et des vertébrés*, 1911, 2, 474.
 CLEVELAND (D.), DAVIS (L.).— *Brain*, 1936, 59, 459.
 COLLIN (R.).— *L'hypophyse*. Nancy, G. Thomas, 2 vol., 1933, 1937.
 CUSHING (H.).— *Lancet*, 1930, 2, 119, 175.
 D'AMOUR (M.), KELLER (A. D.).— *Proc. Soc. Exp. Biol.*, N. Y., 1933, 30, 1175.
 DAVIS (L.).— *Ann. Surg.*, 1934, 654.
 DAVIS (L. R.), CLEVELAND (D.), INGRAM (W. R.).— *Arch. Neurol. Psych.*, 1935, 33, 592.
 DEMPSEY (E. W.).— *Amer. J. Physiol.*, 1939, 126, 758, 763.
 DEMPSEY (E. W.), UOTILA (U. U.).— *Endocrinology*, 1940, 27, 573.
 DEMPSEY (E. W.), SEARLES (H. F.).— *Endocrinology*, 1943, 32, 119.
 DESCLIN (L.).— *Les hormones sexuelles. IV. Actualites Scientifiques et Industrielles*, París, Hermann & Co., Edit., 1938.
 DEY (F. L.).— *Amer. J. Anat.*, 1941, 69, 61.

- DEY (F. L.), LEININGER (C. R.), RANSON (S. W.).— *Endocrinology*, 1942, 30, 323.
- DEY (F. L.).— *Endocrinology*, 1943, 33, 75.
- DEY (F. L.).— *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, N. Y., 1943, 52, 312.
- DEY (F. L.).— *Endocrinology*, 1943, 33, 75.
- DEY (F. L.), FISHER (C.), BERRY (C. M.), RANSON (S. W.).— *Amer. J. Physiol.*, 1940, 129, 39.
- DEY (F. L.), FISHER (C.), RANSON (S. W.).— *Amer. J. Obstetr. Gynecol.*, 1941, 42, 459.
- DEWULF (A.).— *Arch. Intern. Pharmac.*, 1931, 40, 147.
- FEE (A. R.), PARKES (A. S.).— *J. Physiol.*, 1929, 67, 383.
- FISHER (C.), INGRAM (W. R.), RANSON (S. W.).— Diabetes insipidus and the neuro-humoral control of water balance: A contribution to the structure and function of the hypothalamico-hipophyseal system. *Ann Arbor*, E. Brothers, 1938.
- FRYKMAN (H. N.).— *Contr. Dep. Anat. Univ. Minnesota*, 1944, 18, 239.
- GERSH (I.), TARR (A. de L.).— *Anat. Rec.*, 1935, 63, 231.
- GILMAN (A.), GOODMAN (L.).— *Amer. J. Physiol.*, 1937, 90, 113.
- GIUSTI (L.), SOPEÑA (I.), MASSELIN (J. N.).— *Anaes do 1º Congresso Panamericano de Endocrinologia*, 1938, 1, 347.
- GRAFE (E.), GRÜNTAL (E.).— *Klin. Wchschr.*, 1929, 8, 1013.
- GREVING (R.).— *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1926, 89, 179; *Z. ges. Neurol. Psychiatr.*, 1926, 104, 466; *Verth. Dtsch. ges. inn. Med.*, 1930, 53.
- HAM (G. C.), LANDIS (E. M.).— *J. Clin. Invest.*, 1942, 21, 455.
- HANN (F. von).— *Frankf. Z. Path.*, 1918, 21, 337.
- HARE (R. S.), HARE (K.), PHILLIPO (D. M.).— *Amer. J. Physiol.*, 1943, 140, 334.
- HARRIS (G. W.).— *Proc. Roy. Soc. Lond.*, 1937, 122, 374.
- HARTMAN (C. G.).— Sex and Internal Secretions. *Allen*, 2^a Edit., 1939, 630.
- HATERIUS (H. O.), DERBYSHIRE (A. J.).— *Amer. J. Physiol.*, 1937, 119, 329.
- HATERIUS (H. O.), FERGUSON (J. K. W.).— *Amer. J. Physiol.*, 1938, 124, 314.
- HEINBECKER (P.).— *Medicine*, 1944, 23, 225.
- HEINBECKER (P.), ROLF (D.).— *Amer. J. Physiol.*, 1944, 141, 566.
- HEINBECKER (P.), WHITE (H. L.).— *Amer. J. Physiol.*, 1941, 133, 582.
- HEINBECKER (P.), WHITE (H. L.).— *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, N. Y., 1942, 49, 324.
- HEINBECKER (P.), WHITE (H. L.), ROLF (D.).— *Amer. J. Physiol.*, 1944, 141, 549.
- HETHERINGTON (A. W.).— *Endocrinology*, 1940, 26, 264.
- HETHERINGTON (A. W.).— *Amer. J. Physiol.*, 1941, 133.
- HETHERINGTON (A. W.).— *Anat. Rec.*, 1942, 82, 421.
- HETHERINGTON (A. W.).— *Amer. J. Physiol.*, 1943, 140, 89.
- HETHERINGTON (A. W.).— *Federation Proc.*, 1943, 2, 21. *J. Comp. Neurol.*, 1944, 80, 33.
- HETHERINGTON (A. W.), RANSON (S. W.).— *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, N. Y., 1939, 41, 465.
- HETHERINGTON (A. W.), RANSON (S. W.).— *Anat. Rec.*, 1940, 78, 149.
- HETHERINGTON (A. W.), RANSON (S. W.).— *Endocrinology*, 1942, 31, 30.
- HETHERINGTON (A. W.), RANSON (S. W.).— *J. Comp. Neurol.*, 1942, 76, 475.
- HETHERINGTON (A. W.), RANSON (S. W.).— *Amer. J. Physiol.*, 1942, 136, 609.
- HETHERINGTON (A. W.), WEIL (A.).— *Amer. J. Physiol.*, 1939, 126. *Endocrinology*, 1940, 26, 723.
- HICKEY (R. C.), HARE (K.).— *J. Clin. Investig.*, 1944, 23, 768.
- HILL (M.), PARKES (A. S.).— *Proc. Roy. Soc. B*, 1932, 112.
- HILL (M.), PARKES (A. S.).— *Proc. Roy. Soc.*, 1933, 113 B, 537.
- HILL (M.), PARKES (A. S.).— *Proc. Roy. Soc. B*, 1934, 115.

- HOUSSAY (B. A.).—*Rev. Soc. Argent. Biol.*, 1935, 11, 196. *C. R. Soc. Biol.*, París, 1935, 120, 496.
- HOUSSAY (B. A.), BIASOTTI (A.).—*Rev. Soc. Argent. Biol.*, 1930, 6, 8; *C. R. Soc. Biol.*, París, 1930, 104, 407; *Pflüg. Arch. Ges. Physiol.*, 1931, 227, 239.
- HOUSSAY (B. A.), BIASOTTI (A.).—*Rev. Soc. Argent. Biol.*, 1930, 6, 251; *C. R. Soc. Biol.*, París, 1930, 105, 121; 1930, 105, 124; *Pflüg. Arch. Ges. Physiol.*, 1931, 227, 664.
- HOUSSAY (B. A.), BIASOTTI (A.), LASCANO GONZÁLEZ (J. M.).—*Act. Congr. Int. Biol.*, Montevideo, 1930, en *Arch. Soc. Biol.*, Montevideo, 1931, Supl. 479.
- HOUSSAY (B. A.), BIASOTTI (A.), SAMMARTINO (R.).—*Rev. Soc. Argent. Biol.*, 1935, 11, 318; *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 120, 725.
- HOUSSAY (B. A.), GIUSTI (L.).—*Rev. Soc. Argent. Biol.*, 1930, 6, 146, 207; *C. R. Soc. Biol.*, París, 1930, 104, 1030, 1105.
- HOUSSAY (B. A.), HUG (E.).—*Rev. Asoc. Med. Argent.*, 1921, 34, 1107 (*Soc. Biol.*, 2, 269); *C. R. Soc. Biol.*, 1921, 85, 1215.
- HOUSSAY (B. A.), MAGENTA (M. A.).—*Rev. Soc. Argent. Biol.*, 1927, 3, 217; *C. R. Soc. Biol.*, París, 1927, 97, 596.
- HOUSSAY (B. A.), POTICK (D.).—*Rev. Soc. Argent. Biol.*, 1929, 5, 66; *C. R. Soc. Biol.*, París, 1929, 101, 940.
- INGRAM (W. R.).—*Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1940, 20, 195.
- INGRAM (W. R.), BARRIS (R. W.).—*Amer. J. Physiol.*, 1936, 114, 562.
- KELLER (A. D.).—*Endocrinology*, 1942, 30, 408.
- KELLER (A. D.), HARE (W. K.), D'AMOUR (M. C.).—*Proc. Soc. Exp. Biol. Bed.*, N. Y., 1933, 30, 772.
- KELLER (A. D.), NOBLE (W.).—*Amer. J. Physiol.*, 1935, 113, 79.
- KELLER (A. D.), NOBLE (W.).—*Amer. J. Physiol.*, 1936, 116, 90.
- KELLER (A. D.), NOBLE (W.), HAMILTON (J. W.).—*Amer. J. Physiol.*, 1936, 117, 467.
- LASCANO GONZÁLEZ (J. M.).—*Rev. Soc. Argent. Biol.*, 1935, 11, 309; *C. R. Soc. Biol.*, París, 1935, 120, 723.
- LE GRAND (A.).—*These Doct. Med.*, París, 1925.
- LEININGER (C. R.), RANSON (S. W.).—*Anat. Rec.*, 1943, 87, 77.
- LONG (C. N. H.).—*Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1940, 20, 486.
- Mc. PHAIL (M. K.), PARKES (A. S.), WHITE (W. E.).—*J. Physiol.*, 1933, 79, 180.
- MARTINS (Th.).—*Glandulas sexuales e hypophyse anterior*, Sao Paulo, Companhia Editora Nacional, 1936.
- MASSELIN (J. N.).—*Rev. Soc. Argent. Biol.*, 1939, 15, 28 y 35. *C. R. Soc. Biol.*, París, 1939, 132, 510 y 511.
- PASQUALINI (R. Q.).—*Tesis Fac. C. Méd. Bs. Aires*, 1938; *Rev. Soc. Argent. Biol.*, 1938, 14, 36; *C. R. Soc. Biol.*, París, 1938, 129, 1240.
- PHELPS (D.), ELLISON (E. T.), BURCH (J. C.).—*Endocrinology*, 1939, 25, 227.
- PINES (I. L.).—*J. Psychol. Neurol.*, 1925, 32, 80; *Z. ges. Neurol.*, 1925, 100, 123; 1927, 107, 507.
- POPA (G. T.).—*Presse Médicale*, 1938, N° 34, 663.
- POPA (G. T.), FIELDING (U.).—*J. Anat.* (London), 1933, 114, 1139.
- RANSON (S. W.), FISHER (C.), INGRAM (W. R.).—*Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1938, 17, 410.
- RASMUSSEN (A. T.).—*Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1940, 20, 245.
- RIOCH (D. Mc. K.).—*Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1938, 17, 151.
- ROUSSY (G.), MOSINGER (M.).—*Presse Médicale*, 1936, 1521; *Traité de Physiol. Norm. Pathol.*, 193, 4, 691.

- SCHARRER (E.), SCHARRER (B.).— *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1940, 20, 170;
Physiol. Rev., 1945, 25, 171.
- SELYE (H.).— *Amer. J. Physiol.*, 1934, 107, 1535.
- SMITH (P. E.).— *J. Amer. Med. Ass.*, 1927, 88, 158.
- SMITH (P. E.).— *Amer. J. Physiol.*, 1932, 99, 345.
- SOLARI (L. A.).— *Act. Congr. Nac. Med.*, 5º, Rosario, 1934, *Biol.*, 3, 303.
- STENGEL (E.).— *Arb. Neurol. Inst. Wiener Univ.*, 1926, 28, 25.
- STOPPANI (A. O. M.).— *Tesis Fac. C. Médicas Bs. Aires*, 1941.
- THEOBALD (G. W.), VERNEY (E. B.).— *J. Physiol.*, 1935, 83, 341.
- TURNER (Ch. W.).— *Sex and Internal Secretions*. Allen, 2ª Edit., 1939, 740.
- UOTILA (U. U.).— *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1940, 20, 580.
- VAN DYKE (H. B.).— *The physiology and pharmacology of the pituitary body*. The Univ. of Chicago Press, vol. 1-2, 1936, 1939.
- VERNEY (E. B.).— *Proc. Roy. Soc.*, 1929, 99 B, 487; *Lancet*, 1929 (1), 539.
- VERGARA ESPINO (A.).— *Tesis Fac. Medic. México*, 1924.
- WESTMAN (A.), JACOBSON (D.).— *Acta Obstet. Gyn. Scand.*, 1937, 17, 235.
- WESTMAN (A.), JACOBSON (D.).— *Acta Pathol. Scand.*, 1938, 15, 445.
- WESTMAN (A.), JACOBSON (D.), HILLARP (N. H.).— *Monatschr. f. Geburtsch. u. Gynäkol.*, 1943, 116, 225.
- WISLOCKI (G. B.).— *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1938, 17, 48; 1940, 20, 195.

